

多基因检测时代遗传性乳腺癌的保乳治疗

巩贻辉, 周文斌*

暨南大学第二临床医学院(深圳市人民医院)普外科乳腺外科, 广东 深圳

收稿日期: 2026年7月15日; 录用日期: 2026年8月8日; 发布日期: 2026年8月17日

摘要

目的: 梳理多基因检测背景下遗传性乳腺癌保乳治疗的证据, 明确基因结果在局部治疗决策中的实际作用。方法: 结合PubMed/MEDLINE检索至2026年6月的指南、系统评价、队列研究和临床实践资料, 重点讨论BRCA1、BRCA2、PALB2、CHEK2、ATM及TP53。结果: 近年指南和队列研究均达成相对稳定的共识: BRCA1/2携带者若符合常规保乳条件, 胚系阳性本身不应排除保乳治疗。这类患者的总生存或乳腺癌特异性生存并未显示明确劣势, 但同侧和对侧乳房事件会随随访延长而累积。在门诊沟通中, 真正困难并非“能否保乳”这一单一问题, 如何把初始肿瘤控制、未来新原发癌风险、放疗需求、影像随访负担和患者价值偏好同样重要。PALB2和CHEK2的局部治疗证据仍有限, 尚不支持仅凭携带状态决定是否扩大手术范围。多数ATM杂合致病性变异携带者可接受有适应证的乳腺放疗。TP53相关乳腺癌需区别处理, 因标准保乳治疗通常包含放疗, 临床实践时更倾向全乳切除。此外, 新辅助治疗效果及术后强化系统治疗的适应证应与基因型、肿瘤亚型应共同纳入局部治疗规划; 治疗效果可扩大保乳机会, 但不能消除遗传相关第二原发癌风险或基因特异性的放疗限制。结论: 胚系检测结果应参与手术方案制定, 但不应替代个体化判断。意义未明变异不应改变局部治疗。

关键词

乳腺癌, 保乳治疗, 遗传性乳腺癌, 胚系致病性变异, 放射治疗

Breast Conservation for Hereditary Breast Cancer in the Multigene Panel Era

Yihui Gong, Wenbin Zhou*

Department of Breast Surgery, Department of General Surgery, The Second Clinical Medical College of Jinan University (Shenzhen People's Hospital), Shenzhen Guangdong

Received: July 15, 2026; accepted: August 8, 2026; published: August 17, 2026

*通讯作者。

文章引用: 巩贻辉, 周文斌. 多基因检测时代遗传性乳腺癌的保乳治疗[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 310-320.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.54254

Abstract

Objective: To review the evidence on breast-conserving therapy in hereditary breast cancer in the multigene panel era, and to clarify the practical role of germline results in local treatment decisions. **Methods:** Guidelines, systematic reviews, cohort studies, and clinically relevant reports indexed in PubMed/MEDLINE up to June 2026 were reviewed. The discussion focused on BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, and TP53. **Results:** Recent guidelines and cohort studies support a relatively consistent conclusion. For BRCA1/2 carriers who otherwise meet standard criteria for breast-conserving therapy, germline positivity alone should not exclude breast conservation. Overall survival and breast cancer-specific survival have not shown a clear disadvantage in selected carriers, although ipsilateral and contralateral breast events may accumulate with longer follow-up. In clinical consultation, the difficult issue is not the single question of whether breast conservation is technically possible. Surgeons also need to explain control of the primary tumor, future new primary cancer risk, radiotherapy requirements, imaging surveillance burden, and patient values. Evidence for PALB2 and CHEK2 remains limited and does not support routine escalation of surgery solely because of carrier status. Most heterozygous ATM pathogenic-variant carriers can receive indicated breast radiotherapy. TP53-associated breast cancer requires separate management because standard breast-conserving therapy usually includes radiotherapy; mastectomy is therefore generally favored in clinical practice when feasible. Neoadjuvant response and post-neoadjuvant systemic-treatment options should be integrated with genotype and tumor subtype; response may expand eligibility for breast conservation but does not erase hereditary second-primary risk or gene-specific radiotherapy constraints. **Conclusion:** Germline testing should inform surgical planning, but it should not replace individualized clinical judgment. Variants of uncertain significance should not alter local treatment.

Keywords

Breast Cancer, Breast-Conserving Therapy, Hereditary Breast Cancer, Germline Pathogenic Variant, Radiotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌的局部治疗策略已从单纯扩大切除转向风险分层和生活质量并重。保乳手术(BCT)联合有适应证的放疗,是早期乳腺癌治疗的标准选择之一。对遗传性乳腺癌而言,这一判断仍成立,但讨论内容更复杂。

多基因检测的普及改变了以往的术前选择。患者可在确定手术方案前知晓 BRCA1/2、PALB2、CHEK2、ATM 或 TP53 等结果。2024 年 ASCO-SSO 指南扩大了 BRCA1/2 检测适用人群。ASCO 多基因检测指南和 2025 年 ESMO 建议也强调检测范围应以临床效用为依据,而不是单纯追求面板越大越好[1]-[4]。

真实临床诊疗中,遗传检测结果常被过度简化为“阳性即全切”。这种表达并不准确。全乳切除能减少保留乳腺组织中的新发肿瘤,却不肯定总体生存获益。保乳治疗(BCT)也并非低强度治疗。它意味着切缘、放疗、强化影像监测和再次事件处理都需提前规划。

因此,本文聚焦一个更具体的问题:胚系致病性或可能致病性变异携带者,何时可以安全保乳,何

时应倾向全乳切除，以及如何把基因特异性风险转化为患者能够理解的个人选择。

2. 文献更新与证据范围

本文为结构化叙述性综述。原稿检索 PubMed/MEDLINE 至 2026 年 6 月 22 日。近期证据涵盖普遍胚系检测、手术选择、对侧乳腺癌风险、放疗安全性和患者报告结局[5]-[9]。

纳入证据包括指南、系统评价、Meta 分析、回顾性或前瞻性队列，以及具有临床启发意义的病例系列。仅讨论胚系 P/LPV。若文献将意义未明变异与致病性变异混合且无法拆分，则不作为主要论据。非 BRCA 基因的局部治疗资料仍少，故本文不进行定量合并。不同基因对保乳治疗的总体影响见表 1。

Table 1. Gene-specific implications for breast-conserving therapy
表 1. 不同基因对保乳治疗的影响

基因	证据强度	放疗考量	临床解释
BRCA1/2	最充分；有多项队列、Meta 分析和近期亚洲资料	通常不构成放疗禁忌	可保乳，但需告知同侧和对侧事件长期累积。
PALB2	风险明确；局部治疗直接比较不足	尚无明确放疗禁忌	不应仅凭阳性结果常规全切。
CHEK2	中等风险；变异特异性强	无证据支持常规省略放疗	需避免把 c.1100delC 结果外推至所有变异。
ATM	中等风险；杂合携带者证据逐渐增加	多数杂合携带者可耐受乳腺照射	不能把双等位 ATM 缺陷外推至杂合携带者。
TP53	综合征风险高；直接 BCT 证据不足	应尽量避免放疗	标准 BCT 通常不优先；多学科个体化例外。

3. 结局解释：死亡、复发与新原发癌不能混用

保乳治疗的安全性不能只看局部事件。更合理的做法是把生存结局、局部区域控制、同侧乳房事件和对侧乳腺癌分开讨论。

在散发性乳腺癌中，靠近原瘤床且形态相似的肿瘤通常被视为真正复发。遗传性乳腺癌存在另一种路径。残余乳腺上皮仍带有遗传易感背景，可能在多年后形成独立新原发癌。许多早期研究未严格区分两者，导致“同侧复发率”一词在临床沟通中容易被误读[10]-[16]。

门诊中最常见的困惑是：患者听到“局部事件增加”，便以为本次肿瘤控制不足。更准确的解释是，保留乳房带来更长时间的乳腺组织风险暴露。这与初始局部治疗失败并不完全相同。

4. BRCA1/2 携带者：可以保乳，但需理解长期事件谱

BRCA1/2 证据最丰富。现有指南认为，胚系 BRCA 状态不应排除其他条件合适者接受保乳治疗。新近 MD Anderson 队列显示，接受保乳治疗的 BRCA 携带者同侧和对侧事件高于普通人群，但多数患者长期未发生新的乳房事件，也保持了双侧全乳切除自由状态[17]。

亚洲资料也在增加。2025 年韩国 13 家机构队列纳入 575 例 BRCA1/2 携带者，经倾向评分匹配后，保乳治疗与全乳切除在局部区域复发、远处复发和总生存方面未见显著差异。该研究对东亚临床尤其有价值，因为患者年龄、检测模式和手术偏好更接近我国临床情况[18]。

2026 年国际队列进一步扩大了样本量。该研究纳入 4837 例 40 岁及以下 BRCA1/2 携带者，比较保乳手术加放疗、单纯全乳切除和全乳切除加放疗。保乳加放疗未显示总生存劣势，但第二原发乳房事件更多[19]。这一结果提示，生存安全和再次乳房事件风险应被同时告知。

风险降低性手术仍占有一席之地。Blondeaux 等 2025 年国际队列提示，年轻 BRCA 携带者在乳腺癌诊断后接受风险降低性全乳切除或输卵管卵巢切除，与较好生存相关[20]。该结果不能被简单理解为所有携带者均应扩大手术。观察性研究仍受治疗选择、检测时机和健康使用者效应影响。它的价值在于提醒医生，保乳与风险降低手术不是对立选项，而是需要根据生命阶段和风险重点排序。

近期对同侧事件模式的研究也支持这一分层思路。局部区域治疗方式会改变晚期同侧事件的发生模式，部分事件更像遗传背景下的新原发癌[21]。因此，在病历和医患沟通中，建议分别记录局部区域复发、同侧新原发癌和对侧乳腺癌。近年影响临床决策的代表性研究及其临床启示见表 2。

Table 2. Recent studies relevant to clinical decision-making
表 2. 近年影响临床决策的代表性研究

研究	年份	人群/设计	对本文的启示
Wanis 等[17]	2024	BRCA 携带者保乳队列	多数患者未发生新的乳房事件，支持在充分知情下保乳。
Lee 等[18]	2025	韩国多中心 BRCA 队列	保乳与全乳切除在复发和生存方面未见显著差异。
Becherini 等[19]	2026	年轻 BRCA 携带者国际队列	保乳加放疗未损害 OS，但第二原发乳房事件更多。
Yadav 等[10]	2023	CARRIERS 对侧风险研究	BRCA1/2、CHEK2 和部分 PALB2 携带者对侧风险升高。
Zureick 等[34]	2024	ATM 携带者乳腺放疗研究	多数 ATM 杂合携带者可耐受有适应证的放疗。

5. 对侧乳腺癌：决定手术范围的核心变量之一

对侧乳腺癌风险是遗传性乳腺癌手术咨询的关键。CARRIERS 研究显示，BRCA1、BRCA2、CHEK2 和特定 PALB2 携带者的对侧风险升高，而 ATM 携带者风险增加不明显。绝经状态和原发肿瘤雌激素受体状态会改变绝对风险[10]。

近期研究把这一问题进一步细化到原位癌和多基因面板。Huang 等发现，多个乳腺癌易感基因的致病性变异与导管原位癌风险相关，并可影响对侧风险估计[22]。这些资料提醒我们，局部治疗决策不应只看“是否 BRCA 阳性”。变异所在基因、患者年龄、月经状态、肿瘤亚型和随访执行率都应纳入同一讨论。

在实际选择中，年轻 BRCA1 携带者可能更重视降低未来乳房事件。年长 BRCA2 携带者若原发肿瘤风险较高，近期系统性复发风险可能更值得关注。全乳切除可以减少风险，但也带来感觉改变、重建并发症、身体形象影响和可能的性健康负担[16] [23]。

6. PALB2、CHEK2 与 ATM：证据有限，不能过度外推

PALB2 已被视为高风险乳腺癌易感基因。其风险可接近 BRCA2，并受家族史和肿瘤表型影响。NCI PDQ 和 GeneReviews 均提示，PALB2 应纳入风险评估和监测策略[24]-[28]。但 PALB2 携带者接受保乳治疗与全乳切除的直接比较仍不足。现有证据不支持仅凭 PALB2 阳性常规排除保乳。

CHEK2 更具变异特异性。c.1100delC 相关研究较多，但不能代表所有 CHEK2 变异。Morra 等研究显示，CHEK2 c.1100delC 与对侧风险和乳腺癌特异性生存相关，但该研究并未证明应省略有适应证的放疗[29]-[31]。2024 年病理研究也提示，CHEK2 相关乳腺癌并非单个均一实体[32]，这提示在实际临床诊疗中，我们应结合核苷酸序列及具体病理类型制定治疗方案。

ATM 最容易被误解。双等位 ATM 缺陷导致的共济失调 - 毛细血管扩张症，不能直接外推至杂合携带者。2025 年 ACMG 实践资源指出，ATM 杂合致病性变异主要与中等乳腺癌风险相关，风险降低性全

乳切除通常不作为常规建议[33]。Zureick 等 2024 年研究也提示, 乳腺照射在 ATM 致病性变异携带者中总体可耐受[34]。

新近群体资料给非 BRCA 基因带来更多现实参照。Veenstra 等在遗传检测人群中发现, ATM、CHEK2 或 PALB2 致病性变异携带者的乳腺、结直肠或胰腺癌死亡风险总体未高于遗传检测人群平均水平[29]。这一结果提示尽管该类患者患病风险较高, 但不盲目决定手术及治疗策略, 局部保乳手术仍有可行性。

7. TP53 相关乳腺癌：主要例外

TP53 相关乳腺癌需单独处理。Li-Fraumeni 综合征患者具有多原发肿瘤风险, 放疗相关第二恶性肿瘤始终是其重要顾虑。标准保乳治疗通常包含全乳或部分乳腺照射及淋巴结区域照射。若患者接受乳房切除术, 全乳切除常较保乳治疗更合适[12] [13] [35]-[37]。

这并不意味着放疗在任何 TP53 情境下都绝对禁止。患者选择保乳手术时, 若初发乳腺癌具有较高局部区域复发风险, 省略放疗可能损害近期肿瘤控制。此时应由乳腺外科、放疗科、肿瘤内科和遗传咨询团队共同讨论。患者也需要知道, 所谓“避免放疗”不是降低治疗强度, 而是在两类风险之间进行选择。

8. 放疗问题：基因阳性不等于放疗禁忌

保乳治疗通常离不开放疗。BRCA1/2 携带者、PALB2 携带者、CHEK2 携带者以及多数 ATM 杂合携带者, 均不能因基因结果本身取消有适应证的放疗。现代计划技术、呼吸门控、心肺保护和对侧乳腺低剂量控制, 仍是年轻携带者特别需要关注的部分[11]-[13] [19] [34] [38]。

对患者而言, “能不能保乳”常被理解为手术问题。临床上更完整的提法应是: 能否在保证切缘、放疗安全和长期监测的前提下保乳。若患者因个人原因不能完成放疗及长期监测, 保乳治疗的安全性将大打折扣。

9. 全身治疗、基因型与肿瘤亚型：局部治疗需动态整合

遗传性乳腺癌的局部治疗应综合考量。新辅助治疗能够降低肿瘤负荷、检验药物敏感性, 并为术后强化治疗提供病理反应依据。ASCO 指南建议, 对于肿瘤亚型和分期提示术后治疗将依据残余病灶调整的患者, 应优先考虑新辅助治疗[39]。因此, 讨论保乳与全乳切除时, 应同步记录治疗前肿瘤范围、钙化分布、肿瘤床标记及腋窝状态, 疗程结束后再结合 MRI 或超声、残余病灶分布和预期切缘作出最终手术决策。影像学或病理学显著缓解可以使部分患者由“技术上需全切”转变为可保乳, 但不能仅凭临床完全缓解省略原肿瘤床切除, 也不能把系统治疗反应等同于遗传风险消失。

基因型与肿瘤亚型共同决定治疗重点。BRCA1 相关肿瘤较常呈三阴性表型, II-III期三阴性乳腺癌接受新辅助化疗联合帕博利珠单抗并继续辅助帕博利珠单抗后, 可获得病理反应和生存获益[40]。对治疗后瘤床明显缩小者, 若治疗前病灶范围可准确定位、无广泛弥漫性钙化且预计能够取得阴性切缘, 保乳仍可在考虑范围内; 但 BRCA 携带状态所对应的长期同侧新原发癌和对侧乳腺癌风险不会因病理完全缓解而消失。HER2 阳性肿瘤经抗 HER2 新辅助治疗后常出现明显降期, 若术后仍有残余浸润癌, KATHERINE 研究支持使用 T-DM1 进行强化治疗[41]。这类“残余病灶驱动”的用药选择主要针对远处复发风险, 并非考量为扩大乳房切除范围。

对于 HER2 阴性的胚系 BRCA1/2 致病性变异携带者, 高危临床病理特征可构成辅助奥拉帕利治疗依据。OlympiA 研究及其总体生存更新显示, 完成局部治疗和(新)辅助化疗后使用奥拉帕利可改善高危早期乳腺癌结局[42] [43]。是否符合用药条件取决于肿瘤亚型、分期和新辅助治疗后的残余负荷, 而并非术式选择; 无需为“获得用药资格”而扩大手术范围。HR 阳性/HER2 阴性患者在需要降期时可考虑新辅助内

分泌治疗，尤其是绝经后、激素受体强阳性且增殖水平较低者，但其缩瘤速度和病理完全缓解模式不同于三阴性或 HER2 阳性肿瘤，局部方案应依据连续影像和实际可切除性判断[39]。

综合决策可按五个层次推进：基线解剖范围决定是否具备保乳基础；肿瘤亚型决定预期反应和系统治疗路径；治疗后影像与病理反应决定切除范围及术后强化治疗；胚系基因结果修正未来新原发癌风险和放疗可行性；患者偏好与随访能力决定可接受的风险－负担组合。对于 TP53 携带者，即使新辅助治疗获得良好缓解，放疗相关风险使全乳切除术更为合理。换言之，系统治疗反应能够改变“当前肿瘤需要切除多少”，却通常不能单独回答“未来应保留多少乳腺组织”。

10. 意义未明变异不应改变手术范围

意义未明变异(VUS)不是阳性诊断。多数 VUS 后续会被重新分类为良性或可能良性。若把 VUS 当作 P/LPV 处理，患者可能接受不必要的双侧全乳切除，也会造成家系检测混乱。

VUS 患者的局部治疗应依据肿瘤解剖、病理分期、家族史和常规风险模型共同决定。若家族史本身已经支持强化监测或风险降低手术，应在病历中明确写明依据是家族风险，而并非 VUS。多基因检测越普及，这一点越需要被反复强调[1]-[4] [7] [26]。

11. 共同决策：把基因结果放回临床场景

遗传检测结果应参与综合治疗决策，但不能单独决定手术方案。咨询时可采用以下问题。肿瘤大小及位置是否适合保乳。该变异类型是否为 P/LPV。该基因序列是否显著影响放疗安全。未来同侧和对侧风险有多大。患者能否接受长期影像监测、接受再次手术可能、是否需要或已经接受新辅助、靶向或免疫治疗，其反应是否改变技术性保乳条件以及风险是否能够用绝对人数、统一时间框架和可理解的不确定区间向患者说明。共同决策应覆盖的核心问题见表 3。

Table 3. Core questions for shared decision-making
表 3. 共同决策应覆盖的核心问题

维度	需要回答的问题	临床意义
初始肿瘤	能否取得阴性切缘？是否必须放疗？	当前肿瘤控制仍是首要目标。
基因结果	是 P/LPV 还是 VUS？涉及哪个基因？	不同基因的风险和放疗意义不同。
年龄和预后	未来风险累积时间有多长？近期复发风险如何？	绝对获益随年龄和竞争风险改变。
监测能力	能否长期接受 MRI 和乳腺 X 线检查？	保乳后需要持续高危监测。
患者偏好	更重视保留乳房，还是减少不确定性？	肿瘤学相近时，价值偏好决定方案。
系统治疗	是否需要或已接受新辅助、靶向或免疫治疗？ 治疗反应是否改变技术性保乳条件及术后强化治疗？	治疗前范围、疗后残余病灶和术后药物 路径应在多学科框架内同步规划。
风险沟通	风险是否以绝对人数、统一时间框架和不确定区间呈现？ 患者能否准确复述其含义？	减少把对侧新原发癌风险误解为转移、 死亡或近期必然事件。

在门诊中，最有帮助的表达往往不是给出单向建议，而是说明取舍。例如：“保乳可以控制本次乳腺癌，但未来需要持续 MRI 和乳腺 X 线监测。双侧全乳切除能降低未来乳腺癌风险，却会带来更大手术和重建负担。现有证据不能保证其中一种方案一定带来更好生存结局。”这样的说法更接近真实临床，也更能支持患者作出选择。

对于相关复发风险的解释，不宜只重复百分比。可先确认基准人群和时间框架，再转化为预期频率：

“假设有 100 位与您年龄、基因和肿瘤情况相近的患者，在未来 10 年中，大约 20 位可能发生对侧乳腺癌，约 80 位不会发生；这 20 位并非一定在近期发病，风险是在 10 年内逐步累积。”若使用千人图，可将约 200 个人形标为可能发生、800 个人形标为未发生；在门诊中，10 × 10 的 100 人图通常更便于快速解释。还应明确说明，这一风险指新的对侧乳腺癌，并不等于已有 20% 的转移或死亡概率。年龄、绝经状态、基因类型和原发肿瘤 ER 状态与研究人群不同时，个人风险可能高于或低于该估计[10]。

在比较手术方案时，可采用对称、非诱导性话术：“双侧全乳切除主要减少未来乳房内再次发生肿瘤的机会，但不能保证消除所有复发或转移风险；保乳保留了乳房和较小的手术范围，但需要放疗、长期 MRI 与乳腺 X 线检查，并接受再次活检或再次手术的可能。两种方案首先都要保证本次肿瘤得到充分治疗。”对存在新辅助治疗机会的患者，可补充：“我们会根据治疗前影像标记肿瘤范围，再观察药物后的缩小模式。缩小得好可能增加保乳机会，但不会改变您携带该基因所带来的长期第二原发癌风险。”

风险可视化应同时呈现“发生”与“不发生”的人数，并尽量采用相同分母、相同时间尺度和绝对风险，避免只报告相对风险。沟通结束后可使用“复述法”，请患者说明自己理解的三点：本次肿瘤如何控制、未来乳房事件风险代表什么、不同手术对放疗和随访有何影响。若患者把“20%对侧风险”复述为“20%会转移或死亡”，应先纠正误解，再进入治疗选择。可直接用于门诊的风险表达模板见表 4。

Table 4. Practical risk-communication examples for hereditary breast cancer consultations
表 4. 遗传性乳腺癌门诊风险沟通示例

沟通情境	可直接使用的话术	风险可视化或核对方式
10 年内 20% 的对侧乳腺癌风险	“在 100 位情况相近的患者中，未来 10 年约 20 位可能发生对侧乳腺癌，约 80 位不会发生；这不等于 20% 已经转移或死亡。”	10 × 10 的 100 人图；需要更细化时使用 1000 人图(约 200 人着色、800 人未着色)。
相对风险增加 1 倍或 2 倍	“除相对变化外，还要看原始风险。例如从 5% 升至 10% 也是‘翻倍’，但绝对增加为 5 个百分点。”	并列显示两个使用相同分母和时间范围的人群图，避免只展示相对风险。
保乳与双侧全乳切除的取舍	“全乳切除主要降低未来乳房事件；保乳减少手术范围并保留乳房，但需要放疗和长期影像监测。两种方案都要先保证本次肿瘤得到充分治疗。”	双栏决策卡：本次肿瘤控制、放疗、随访、再次手术、重建负担和身体感受。
新辅助治疗后明显缩小	“缩小得好可能增加保乳机会，但不会使遗传相关的长期第二原发癌风险归零；最终仍要结合治疗前范围和残余病灶分布。”	治疗前与治疗后影像并列，标注原肿瘤床和残余病灶，避免只看治疗后尺寸。
风险估计存在不确定性	“20% 是基于相似人群得到的估计，不是对个人结局的精确预测；您的年龄、绝经状态和肿瘤亚型可能使风险上下浮动。”	用范围或区间呈现，并让患者复述风险所指事件、时间范围和不确定性。

患者报告结局应进入治疗讨论。风险降低性全乳切除可能减轻肿瘤焦虑，却可能影响身体形象、性健康、感觉和重建满意度。Scotto 等系统评价提示，预防性全乳切除后的性健康影响不应被忽视[23]。手术方式的“安全”不仅是复发率和死亡率，也包括患者多年后的生活体验。

12. 证据不足与研究方向

当前证据仍有明显局限性。大多数研究为观察性设计。术前已知携带状态者更可能选择全乳切除，术后才获得阳性结果者则可能留在保乳队列。治疗年代、系统治疗、MRI 应用、放疗技术和随访策略也不断变化。

非 BRCA 基因尤其缺乏直接局部治疗比较。PALB2、CHEK2 和 ATM 的许多建议仍借鉴 BRCA 经验或基于对侧风险模型。未来研究应记录检测时间、患者何时知晓结果、手术选择理由、切缘状态、放疗剂量、系统治疗、MRI 依从性和患者报告结局[23] [31] [32] [44]-[51]。

亚洲人群资料仍需加强。韩国和亚太共识已经提供重要线索,但中国人群在变异谱、乳腺密度、影像可及性、手术偏好和重建资源方面可能不同。建立基因特异性登记研究的价值更为重要。

13. 结论

遗传性乳腺癌的局部治疗不应被简化为“基因阳性即全乳切除”。本文梳理的证据提示,对符合常规保乳条件的 BRCA1/2 携带者,保乳治疗可以作为可讨论、可实施的治疗方案。其核心风险为保留乳腺组织后同侧和对侧乳房事件的长期累积。临床沟通应把生存结局、局部区域复发、新原发癌和再次手术可能性分开说明。

治疗决策的起点仍应是当前肿瘤。肿瘤范围、切缘安全性、乳房外形、放疗适应证和系统治疗反应,决定患者是否具备保乳基础。基因检测胚系结果应在此基础上修正风险评估。对于年轻 BRCA1/2 携带者,对侧乳腺癌和同侧新原发癌风险更值得重视;对于原发肿瘤进展风险较高或年龄较大的患者,近期复发风险和耐受性可能更影响方案选择。

在接受新辅助、靶向或免疫治疗的患者中,局部方案应根据治疗前解剖范围和治疗后残余病灶动态调整。系统治疗反应可以增加保乳的技术可行性,却不能替代对基因相关第二原发癌风险、放疗安全性及长期监测能力的评估。

PALB2、CHEK2 和多数 ATM 杂合携带者不应仅凭基因结果被排除在保乳之外。此类患者更需要结合具体变异序列、家族史、肿瘤表型、影像监测条件和患者对不确定性的接受程度进行决定。TP53 相关乳腺癌则是主要例外。由于标准保乳治疗通常需要放疗,而 Li-Fraumeni 综合征存在放射相关第二恶性肿瘤顾虑,临床可行时通常倾向全乳切除并尽量避免放疗。VUS 不应作为扩大手术范围的依据。

对临床实践而言,本文更强调一种决策路径,而不是单一手术答案。医生应向患者说明两类选择的代价:保乳治疗有助于保留乳房形态,但需要长期 MRI 及乳腺 X 线监测,并可能面对再次活检或再次手术;全乳切除可降低乳房事件风险,却带来更大手术创伤、重建负担、感觉改变和生活质量影响。告知患者相关风险概率和随访过程时,方能协助患者作出真正知情的选择。

因此,多基因检测时代的遗传性乳腺癌局部治疗应走向基因特异性、风险分层和共同决策。保乳和全乳切除都可能是合理方案。关键在于控制初始肿瘤的同时,把风险降低、放疗影响、重建选择、随访依从性和患者价值观纳入同一框架。这种路径更符合精准医学,也更接近乳腺外科门诊中的实际决策。

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

伦理审批与知情同意

本文为综述,不涉及新的人体或动物实验。

数据可用性

本文未生成新的原始数据集。

参考文献

- [1] Bedrosian, I., Somerfield, M.R., Achatz, M.I., Boughey, J.C., Curigliano, G., Friedman, S., *et al.* (2024) Germline

- Testing in Patients with Breast Cancer: Asco-Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 584-604. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02225>
- [2] Tung, N., Ricker, C., Messersmith, H., Balmaña, J., Domchek, S., Stoffel, E.M., *et al.* (2024) Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients with Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 2599-2615. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00662>
- [3] Turnbull, C., Achatz, M.I., Balmaña, J., Castro, E., Curigliano, G., Cybulski, C., *et al.* (2025) Breast Cancer Germline Multigene Panel Testing in Mainstream Oncology Based on Clinical-Public Health Utility: ESMO Precision Oncology Working Group Recommendations. *Annals of Oncology*, **36**, 853-865. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.04.012>
- [4] Daly, M.B., Pal, T., Maxwell, K.N., Churpek, J., Kohlmann, W., AlHilli, Z., *et al.* (2023) NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **21**, 1000-1010. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051>
- [5] Shelton, C., Ruiz, A., Shelton, L., Montgomery, H., Freas, K., Ellsworth, R.E., *et al.* (2024) Universal Germline-Genetic Testing for Breast Cancer: Implementation in a Rural Practice and Impact on Shared Decision-Making. *Annals of Surgical Oncology*, **31**, 325-334. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14394-3>
- [6] Rezoug, Z., Totten, S.P., Szlachtycz, D., Atayan, A., Mohler, K., Albert, S., *et al.* (2024) Universal Genetic Testing for Newly Diagnosed Invasive Breast Cancer. *JAMA Network Open*, **7**, e2431427. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.31427>
- [7] Cheah, W., Cutress, R.I., Eccles, D. and Copson, E. (2025) Clinical Impact of Constitutional Genomic Testing on Current Breast Cancer Care. *Clinical Oncology*, **38**, Article 103631. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.08.006>
- [8] Dubsky, P., Jackisch, C., Im, S., Hunt, K.K., Li, C., Unger, S., *et al.* (2024) BRCA Genetic Testing and Counseling in Breast Cancer: How Do We Meet Our Patients' Needs? *npj Breast Cancer*, **10**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00686-8>
- [9] Park, Y.H., Lee, S.C., Singer, C.F., Balmaña, J., Dent, R.A., Tan, V.K., *et al.* (2025) Part II: Consensus Statements and Expert Recommendations for BRCA-Associated Breast Cancer in the Asia-Pacific Region: Clinical Management. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1507840. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1507840>
- [10] Yadav, S., Boddicker, N.J., Na, J., Polley, E.C., Hu, C., Hart, S.N., *et al.* (2023) Contralateral Breast Cancer Risk among Carriers of Germline Pathogenic Variants in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *PALB2*. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1703-1713. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01239>
- [11] Tung, N.M., Boughhey, J.C., Pierce, L.J., Robson, M.E., Bedrosian, I., Dietz, J.R., *et al.* (2020) Management of Hereditary Breast Cancer: ASCO, ASTRO, and SSO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2080-2106. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00299>
- [12] Trombetta, M.G., Dragun, A., Mayr, N.A. and Pierce, L.J. (2020) ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO-ASTRO-SSO Guideline on Management of Hereditary Breast Cancer. *Practical Radiation Oncology*, **10**, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.04.003>
- [13] Pierce, L.J., Phillips, K.A., Griffith, K.A., Buys, S., Gaffney, D.K., Moran, M.S., *et al.* (2010) Local Therapy in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers with Operable Breast Cancer: Comparison of Breast Conservation and Mastectomy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **121**, 389-398. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0894-z>
- [14] Metcalfe, K., Lynch, H.T., Ghadirian, P., Tung, N., Kim-Sing, C., Olopade, O.I., *et al.* (2011) Risk of Ipsilateral Breast Cancer in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *Breast Cancer Research and Treatment*, **127**, 287-296. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1336-7>
- [15] Kuchenbaecker, K.B., Hopper, J.L., Barnes, D.R., Phillips, K., Mooij, T.M., Roos-Blom, M., *et al.* (2017) Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *JAMA*, **317**, 2402-2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- [16] Yang, X., Leslie, G., Doroszk, A., Schneider, S., Allen, J., Decker, B., *et al.* (2020) Cancer Risks Associated with Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 674-685. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01907>
- [17] Wanis, K.N., Kuerer, H.M., Sun, S.X., Hunt, K.K., Glencer, A.C., Teshome, M., *et al.* (2024) Clinical Outcomes for *BRCA* Pathogenic Variant Carriers with Breast Cancer Undergoing Breast Conservation. *JAMA Network Open*, **7**, e2418486. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.18486>
- [18] Lee, J., Ryu, J.M., Kim, H.K., Park, H.S., Kang, B., Ahn, S.G., *et al.* (2025) Long-Term Oncologic Outcome of Breast-Conserving Treatment in Patients with Breast Cancer with *BRCA* Variants. *JAMA Network Open*, **8**, e259840. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.9840>
- [19] Becherini, C., Blondeaux, E., Delucchi, V., Visani, L., Kim, H.J., Coussy, F., *et al.* (2026) Radiation Therapy Management in *BRCA1/2* Carriers Diagnosed with Early Breast Cancer: An International Cohort Study. *Radiotherapy and Oncology*, **219**, Article 111523. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2026.111523>

- [20] Blondeaux, E., Sonnenblick, A., Agostinetti, E., Bas, R., Kim, H.J., Franzoi, M.A., *et al.* (2025) Association between Risk-Reducing Surgeries and Survival in Young BRCA Carriers with Breast Cancer: An International Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **26**, 759-770. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(25\)00152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00152-4)
- [21] Bernstein-Molho, R., Haisraely, O., Galper, S., Abu-Shhada, N., Nili Gal-Yam, E., Menes, T.S., *et al.* (2025) The Impact of Loco-Regional Treatment on Ipsilateral Breast Cancer Recurrence and Outcomes in Carriers of *BRCA1/2* Pathogenic Variants. *Breast Cancer Research and Treatment*, **211**, 431-439. <https://doi.org/10.1007/s10549-025-07658-x>
- [22] Huang, H., Couch, R.E., Karam, R., Hu, C., Boddicker, N., Polley, E.C., *et al.* (2024) Pathogenic Variants in Cancer Susceptibility Genes Predispose to Ductal Carcinoma *in Situ* of the Breast. *Clinical Cancer Research*, **31**, 130-138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-1884>
- [23] Scotto, L., Pizzoli, S.F.M., Marzorati, C., Mazzocco, K. and Pravettoni, G. (2024) The Impact of Prophylactic Mastectomy on Sexual Well-Being: A Systematic Review. *Sexual Medicine Reviews*, **12**, 164-177. <https://doi.org/10.1093/sxmrev/qead054>
- [24] PDQ Cancer Genetics Editorial Board (2024) *PALB2*: Cancer Risks and Management (PDQ). National Cancer Institute.
- [25] Petrucelli, N., Daly, M.B. and Pal, T. (2025) *BRCA1*- and *BRCA2*-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews, University of Washington.
- [26] Calabrese, A., von Arx, C., Tafuti, A.A., Pensabene, M. and De Laurentiis, M. (2024) Prevention, Diagnosis and Clinical Management of Hereditary Breast Cancer beyond *BRCA1/2* Genes. *Cancer Treatment Reviews*, **129**, Article 102785. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102785>
- [27] Weber, E., Carmona-Gonzalez, C.A., Boucher, M., Eisen, A., Laing, K., Melvin, J., *et al.* (2025) Canadian Recommendations for Germline Genetic Testing of Patients with Breast Cancer: A Call to Action. *Current Oncology*, **32**, Article 290. <https://doi.org/10.3390/curroncol32060290>
- [28] Lowry, K.P., Geuzinge, H.A., Stout, N.K., Alagoz, O., Hampton, J., Kerlikowske, K., *et al.* (2022) Breast Cancer Screening Strategies for Women with *ATM*, *CHEK2*, and *PALB2* Pathogenic Variants: A Comparative Modeling Analysis. *JAMA Oncology*, **8**, 587-596. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6204>
- [29] Veenstra, C.M., Abrahamse, P., Hamilton, A.S., Ward, K.C., Gomez, S.L., Liu, L., *et al.* (2025) Breast, Colorectal, and Pancreatic Cancer Mortality with Pathogenic Variants in *ATM*, *CHEK2*, and *PALB2*. *Journal of Clinical Oncology*, **43**, 1587-1596.
- [30] Hanson, H., Pal, T., Tischkowitz, M., *et al.* (2025) *CHEK2*-Related Cancer Predisposition. GeneReviews, University of Washington.
- [31] Morra, A., Schreurs, M.A.C., Andrulis, I.L., Anton-Culver, H., Augustinsson, A., Beckmann, M.W., *et al.* (2023) Association of the *CHEK2* C. 1100delC Variant, Radiotherapy, and Systemic Treatment with Contralateral Breast Cancer Risk and Breast Cancer-Specific Survival. *Cancer Medicine*, **12**, 16142-16162. <https://doi.org/10.1002/cam4.6272>
- [32] Schwartz, C.J., Khorsandi, N., Blanco, A., Mukhtar, R.A., Chen, Y. and Krings, G. (2024) Clinicopathologic and Genetic Analysis of Invasive Breast Carcinomas in Women with Germline *CHEK2* Variants. *Breast Cancer Research and Treatment*, **204**, 171-179. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-07176-8>
- [33] Pal, T., Schon, K.R., Astiazarán-Symonds, E., *et al.* (2025) Management of Individuals with Germline Pathogenic Variants in *ATM*: A Clinical Practice Resource of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, **27**, Article 101243. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101243>
- [34] Zureick, A.H., Zakalik, D., Quinn, T.J., Rangarajan, T.S., Grzywacz, V.P., Rotenbakh, L.R., *et al.* (2024) Breast Irradiation Is Well Tolerated in Carriers of a Pathogenic *ATM* Variant. *Practical Radiation Oncology*, **14**, e29-e39. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2023.09.001>
- [35] Co, M., Liu, T., Leung, J., Li, C.H., Tse, T., Wong, M., *et al.* (2020) Breast Conserving Surgery for BRCA Mutation Carriers—A Systematic Review. *Clinical Breast Cancer*, **20**, e244-e250. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.014>
- [36] Davey, M.G., Davey, C.M., Ryan, É.J., Lowery, A.J. and Kerin, M.J. (2021) Combined Breast Conservation Therapy versus Mastectomy for BRCA Mutation Carriers—A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Breast*, **56**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.02.001>
- [37] Nara, M., Ishihara, S., Kitano, A., Tamura, N., Aruga, T., Kobayashi, D., *et al.* (2022) Does Breast-Conserving Surgery with Radiotherapy in BRCA-Mutation Carriers Significantly Increase Ipsilateral Breast Tumor Recurrence? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Cancer*, **29**, 394-401. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01343-3>
- [38] Le, A.N., Harton, J., Desai, H., Powers, J., Zelle, K., Bradbury, A.R., *et al.* (2020) Frequency of Radiation-Induced Malignancies Post-Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer in Patients with Li-Fraumeni Syndrome. *Breast Cancer Research and Treatment*, **181**, 181-188. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05612-7>
- [39] Korde, L.A., Somerfield, M.R., Carey, L.A., Crews, J.R., Denduluri, N., Hwang, E.S., *et al.* (2021) Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1485-1505. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03399>

- [40] Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., *et al.* (2024) Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1981-1991. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409932>
- [41] Geyer Jr., C.E., Untch, M., Huang, C., Mano, M.S., Mamounas, E.P., Wolmark, N., *et al.* (2025) Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **392**, 249-257. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2406070>
- [42] Tutt, A.N.J., Garber, J.E., Kaufman, B., *et al.* (2021) Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2394-2405.
- [43] Geyer, C.E., Garber, J.E., Gelber, R.D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., *et al.* (2022) Overall Survival in the Olympia Phase III Trial of Adjuvant Olaparib in Patients with Germline Pathogenic Variants in *BRCA1/2* and High-Risk, Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **33**, 1250-1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
- [44] Sanabria-Salas, M.C., Pedroza-Duran, A., Díaz-Casas, S.E., Nuñez Lemus, M., Grillo-Ardila, C.F., Briceño-Morales, X., *et al.* (2024) Management and Clinical Outcomes of Breast Cancer in Women Diagnosed with Hereditary Cancer Syndromes in a Clinic-Based Sample from Colombia. *Cancers*, **16**, Article 2020. <https://doi.org/10.3390/cancers16112020>
- [45] Kerivan, L., Wagner, J., Nye, L., Balanoff, C., Jeffers, E., Kilgore, L., *et al.* (2025) Surgical Choice among Women with a First Breast Cancer and Pathogenic Variants in Breast Cancer Genes. *Annals of Surgical Oncology*, **32**, 8411-8420. <https://doi.org/10.1245/s10434-025-17859-9>
- [46] Sae-Lim, C., Jo, S., Park, S., Kweon, T., Lee, J., Lee, Y., *et al.* (2024) Clinicopathological Features and Oncological Outcomes of Germline Partner and Localizer of Breast Cancer 2-Mutated Breast Cancer in Korea. *Journal of Breast Cancer*, **27**, 372-382. <https://doi.org/10.4048/jbc.2024.0146>
- [47] Assad, H., Levitin, M., Petrucelli, N., Manning, M., Thompson, H.S., Chen, W., *et al.* (2024) Uptake of Screening and Risk-Reducing Recommendations among Women with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Due to Pathogenic *BRCA1/2* Variants Evaluated at a Large Urban Comprehensive Cancer Center. *Breast Cancer Research and Treatment*, **206**, 261-272. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07283-0>
- [48] Faria, J.P., Assumpção, J.G., de Oliveira Matos, L., Soardi, F.C., Bretz, G.P.M., Friedman, E., *et al.* (2024) Spectrum of Germline Pathogenic Variants in Brazilian Hereditary Breast/Ovarian Cancer Cases. *Breast Cancer Research and Treatment*, **207**, 615-624. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07383-x>
- [49] Woodward, E.R., Lalloo, F., Forde, C., Pugh, S., Burghel, G.J., Schlecht, H., *et al.* (2023) Germline Testing of *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* and *CHEK2* C.1100delC in 1514 Triple Negative Familial and Isolated Breast Cancers from a Single Centre, with Extended Testing of *ATM*, *RAD51C* and *RAD51D* in over 400. *Journal of Medical Genetics*, **61**, 385-391. <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109671>
- [50] Kurian, A.W., Hughes, E., Bernhisel, R., Hu, E., Polley, E.C., Yadav, S., *et al.* (2025) Breast Cancer Risk Modification in Women with Pathogenic Variants in *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, and *PALB2*. *Cancer Research Communications*, **5**, 783-791. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.crc-24-0592>
- [51] Nagy, P., Papp, J., Grolmusz, V.K., Bozsik, A., Pócza, T., Oláh, E., *et al.* (2024) Comprehensive Clinical Genetics, Molecular and Pathological Evaluation Efficiently Assist Diagnostics and Therapy Selection in Breast Cancer Patients with Hereditary Genetic Background. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12546. <https://doi.org/10.3390/ijms252312546>